WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. pam WC 530 1912 R67z

ZUR PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DES GELBFIEBERS

H. da Rocha-Lima

Verhandlungen der
Deutschen Pathologischen Gesellschaft

1912

22200132289

Abdruck aus den
Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.
Fünfzehnte Tagung, gehalten in Straßburg, am 15.—17. April 1912.
Im Auftrage des Vorstandes herausgegeben von dem derzeitigen Schriftführer
G. Schmorl, Dresden.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

TROPICAL DISEASES BUREAU LIBRARY.

XXV.

Herr H. da Rocha-Lima-Hamburg:

Zur pathologischen Anatomie des Gelbfiebers.

(Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten).

Mit 1 Tafel.

Unsere Kenntnisse über die pathologische Anatomie des Gelbfiebers stammen fast ausschließlich aus Berichten von Autoren, die sich hauptsächlich mit der Ätiologie oder Klinik der Krankheit beschäftigt haben.

Es schien mir deshalb wichtig, die Ergebnisse meiner Untersuchungen Ihrer Beurteilung zu unterbreiten, umsomehr, als sie zum Teil interessante, bei anderen Krankheiten ungewöhnliche Befunde darstellen und teilweise im Widerspruch mit den Angaben der bisherigen Literatur stehen.

Die Beständigkeit der hier zu besprechenden Veränderungen glaube ich dadurch genügend dokumentieren zu können, daß ich im Demonstrationszimmer Präparate von 10 verschiedenen Fällen aufgestellt habe. Diese sind nicht besonders ausgewählte, und es wäre leicht, eine viel größere Zahl von Fällen zu demonstrieren.

Mir persönlich liegt hauptsächlich viel daran, von Ihnen eventuell zu erfahren, inwieweit diese Befunde tatsächlich praktisch im Sinne der postmortalen Feststellung des Gelbfiebers verwertbar sein können.

Das Gelbfieber ist eine äußerst schwere Krankheit. Keine Behandlung beeinflußt ihren Verlauf. Wir können dem Kranken nicht helfen, dagegen aber die Gesunden schützen. Die Prophylaxe ist leicht und sicher. Es gibt infolgedessen wenige Krankheiten, bei welchen die Diagnosestellung von ebensolcher Tragweite ist.

Eine ätiologische Diagnose ist zurzeit unmöglich, die klinische bleibt in vielen Fällen zweifelhaft. Der Pathologe hat hier oft allein zu entscheiden.

Ich war in der Lage, während der erfolgreichen Bekämpfung dieser Krankheit in Rio de Janeiro die Verantwortung für diese Diagnosen zu tragen. Meine Erfahrung beruht auf der Untersuchung von einem größeren Sektionsmaterial und besonders auf 40 genauer histologisch untersuchten Gelbfieberleichen. Daher glaube ich, Ihre Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen zu dürfen.

Da es sich um eine exotische Krankheit handelt, dürfte es nicht ganz überflüssig sein, ihr Wesen in großen Zügen zu skizzieren. Der Erreger des Gelbfiebers konnte noch nicht sichtbar gemacht werden. Er

wird durch eine Mücke übertragen, ist filtrierbar, kreist während dreier Tage im Blute, um dann zu verschwinden. Der Patient stirbt gewöhnlich erst 3—7 Tage später (d. h. am 6.—10. Krankheitstage) an den Folgen der Infektion. Der Grad der Organveränderungen bestimmt den Verlauf und die klinischen Erscheinungen dieses zweiten Krankheitsstadiums, während die ersten 3 Tage (erstes Stadium) wie eine heftige akute Infektion verlaufen.

Die Hauptsymptome im ersten Stadium sind: hohes Fieber, Hyperämie des Gesichtes und der Konjunktiven, heftige Kopfschmerzen, Hitzegefühl, nach den Gliedmassen ausstrahlende Kreuzschmerzen, Druckempfindlichkeit am Epigastrium, Mißverhältnis zwischen Temperatur und Puls; im zweiten Stadium: Ikterus, schwarzes Erbrechen, epigastrisches Angstgefühl, Albuminurie, Anurie, Hämorrhagien.

Ikterus, Fettleber und kaffeesatzähnlicher Inhalt im Magen stellen die auffallendsten und konstantesten Obduktionsbefunde dar. Dazu gesellen sich fast immer Verfettung des Herzens und der Nieren sowie mehr oder weniger ausgeprägte Rötung der Schleimhaut des Magens und der oberen Darmabschnitte.

Der **Habitus** zeichnet sich durch Beständigkeit aus, so daß im Gedächtnis ein wohl definiertes Bild der Gelbfieberleiche bleibt. Dieses ist aber keineswegs charakteristisch; ihm wird bei Sepsis-, Malaria- und Pestfällen wiederholt begegnet. In den von mir beobachteten Fällen war die ikterische Farbe stets vorhanden, aber nicht häufig intensiv gelb und niemals grünlich. Mit ihr mischt sich die Farbe der oft bis zur Vorderseite der Brust, des Halses und des Gesichtes sich ausdehnenden Totenflecken, die dadurch einen violetten Ton annehmen. Ein dunkelroter oder schwarzer Strich, hauptsächlich aus getrocknetem Blut bestehend, läuft vom Mundwinkel herab.

Punktförmige Hautblutungen wurden in einigen wenigen Fällen und nur in geringer Zahl gefunden. Die von Durham beschriebenen „Typicalbites“ und Drüsenschwellungen habe ich nicht gesehen. Es sei hier gleich bemerkt, daß auch die inneren Lymphdrüsen sich fast stets makroskopisch sowie mikroskopisch ziemlich normal erwiesen haben.

Bei der Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle fallen gewöhnlich besonders die helle Farbe der Leber und die goldgelbe der kaum vermehrten serösen Flüssigkeiten und des Fettgewebes auf. Hinzu kommen außerdem gewöhnlich subepikardiale Blutungen und das Durchschimmern des schwärzlichen Inhaltes des Magens und des Dünndarmes.

Um überflüssige Längen zu vermeiden, seien hier einige allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt, die mir die Angabe von belanglosen oder mehr zufälligen Befunden ersparen.

Kleine subseröse Hämorrhagien sowie mehr oder weniger intensive Schleimhautblutungen können bei Gelbfieber in allen Körperteilen gefunden werden. Während die ersten hauptsächlich unter dem Epi- und Endokard vorzukommen pflegen, sind die letzteren besonders im Mund, im Magen und im Anfangsteil des Darmes häufiger.

Fettropfen in verschiedenen Mengen werden in fast allen Organen und Geweben vorgefunden, wodurch viele Autoren zu der irrtümlichen Ansicht verleitet wurden, daß es sich bei Gelbfieber um eine allgemeine fettige Degeneration der Organe handele.

Bakterienhaufen in Blutkapillaren, wie sie von Sanarelli beschrieben und abgebildet wurden, fand ich auch bei einigen Fällen in verschiedenen Organen. Wir wissen heute, daß sie höchstens als sekun-

däre Infektion unter Umständen eine Rolle spielen können. Trotz Durchsuchung mehrerer entsprechend gefärbter Schnittpräparate aus einer Reihe von Fällen gelang es mir niemals, den angeblichen Erreger des Gelbfiebers weder in der Gestalt des Durhamschen Stäbchens, noch als Spirochaeta interrogans Simpsons noch als das Seidelinsche Paraplasma flavigenum nachzuweisen.

Das **Zentralnervensystem** bot, abgesehen von einer allerdings unbeständigen Hyperämie hauptsächlich der weichen Hirnhäute und der Cortex, keine nennenswerten Veränderungen. Punktförmige Hämorrhagien wurden an verschiedenen Stellen in einigen Fällen gefunden. Die Ganglienzellen lassen mit den gewöhnlichen Färbemethoden keine Veränderung erkennen. Das Verhalten der Tigroidschollen konnte ich nicht untersuchen. Auch die Untersuchung des peripheren Nervensystems mit speziellen Methoden habe ich nicht durchgeführt, da sich die Nerven ebenso klinisch wie in den gewöhnlichen histologischen Präparaten normal erwiesen hatten, und also besondere Befunde nicht zu erwarten waren.

Die **Lungen** waren durchweg normal, oder höchstens leicht ödematös. Nur in einem Falle war ein hämorrhagischer Infarkt vorhanden.

An der Pleura wurde, abgesehen von einigen subserösen Blutaustritten und manchmal auch gelblicher Imbibition, keine Veränderung gefunden.

Das **Herz** zeigte sich in der großen Mehrzahl der Fälle schlaff und lehmfarbig, bot aber zuweilen ein ziemlich normales Aussehen; keine wesentlichen Größenveränderungen konnte ich beobachten.

Im Epikard wurden fast immer, im Endokard weniger häufig kleine punktförmige oder auch größere subseröse Blutungen gefunden. Im Endokard pflegt die ikterische Verfärbung besonders ausgeprägt zu sein. Sonst waren Veränderungen an diesen serösen Häuten nicht vorhanden. Die von Sodré und Couto beschriebenen Veränderungen des subepikardialen Zellgewebes, sowie die nach diesen Autoren nie fehlende Endokarditis der Klappenränder der Mitralis habe ich in Übereinstimmung mit sämtlichen Nachuntersuchern niemals finden können.

Hämorrhagien im Myokard habe ich selten gefunden, dagegen im Gegensatz zu manchen Autoren fast ausnahmslos mehr oder weniger ausgesprochene Verfettung des Herzmuskels; diese erscheint manchmal gleichmäßig verteilt, zuweilen fleckenweise, hauptsächlich in der trabekulären Schicht lokalisiert.

Durch Zusatz von Essigsäure verschwindende Eiweißkörnchen sind in manchen Fällen im Sarkoplasma enthalten und führen eine starke Trübung der Zelle herbei; das wurde aber weder so häufig, noch so ausgedehnt gefunden wie die Verfettung.

Die Kerne der Herzmuskelfasern sind stets gut färbbar, manchmal von auffallend großen Dimensionen, die Fibrillen und Querstreifung immer deutlich erkennbar.

Das mit Nilblausulfat sich im Gegensatz zu dem rötlichen Fett grünlich färbende Pigment war stets reichlich vorhanden und schien im Verhältnis zu dem Alter der Individuen vermehrt zu sein.

Häufig wurde auch die sogenannte vakuoläre Degeneration der Herzmuskelfasern und zwar in sehr ausgeprägter Weise gefunden. Interstitielle Vorgänge sowie andere Muskelveränderungen wurden von mir niemals beobachtet.

Die großen **Gefäße** lassen außer ikterischer Imbibition keine direkt zum Gelbfieber in Beziehung stehende Veränderung erkennen. Hierbei

scheinen Sodré und Couto wiederum einem zufälligen Nebenbefund eine zu große Beachtung geschenkt zu haben, indem sie eine Aortitis ulcerosa als Gelbfieberläsion ansprechen.

Fettröpfchen in Zellen der Gefäßwandung konnte ich wiederholt nachweisen. Der Ansicht von verschiedenen Autoren, daß damit eine fettige Degeneration der Gefäßwand und so die Ursache der Hämorrhagien festgestellt sei, kann wohl nicht beigepflichtet werden. Ein großer Teil der Blutungen bei Gelbfieber scheint übrigens auf Diapedesis zu beruhen.

Die Veränderungen am **Verdauungstraktus** bestehen hauptsächlich aus Blutungen, deren Ausdehnung und Intensität außerordentlich schwanken. In der Mundhöhle findet man mehr oder weniger geronnenes Blut mit oder ohne Beimengung von Mageninhalt. Dieser ist fast in der Totalität der Fälle sauer riechend, dunkelweinrot, schwarz oder dunkelgrau bezw. gelblich mit kleinen schwarzen Flocken. Er bedingt die wichtige und besonders auffallende Erscheinung des schwarzen Erbrechens, wonach die Krankheit auch „vomito negro“ genannt wird. Vollkommene Abwesenheit von Blut ebensowenig wie größere Blutgerinnsel wurde von mir niemals beobachtet. Der Inhalt des Duodenums weicht kaum von dem des Magens ab. In den übrigen Darmabschnitten war die Beschaffenheit und Farbe der Inhaltsmassen verschieden je nach dem Fall, jedoch fast immer durch die Magen- und Duodenalblutungen beeinflußt. Gallenfarbstoffe fehlten nie, was gegen eine Aufhebung der Tätigkeit der Leber spricht.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Schleimhaut des Magens grau oder graurot, mit zahlreichen dunkelroten, stecknadelkopfgroßen Punkten besät, neben mehr oder weniger ausgeprägter Gefäßinjektion. Die Zahl und Dichtigkeit der roten Punkte schwankt sehr, sie befinden sich vorzugsweise an der kleinen Kurvatur und nehmen nach dem Pylorus hin zu. Man findet außerdem kleinere oder größere Gebiete von gleichmäßiger roter bis dunkelroter Farbe. Diese Flecke sind im Duodenum seltner, dagegen ist die rote Punktierung bei dunkelgrauer oder grauroter Farbe der Schleimhaut in allen meinen Fällen sehr ausgesprochen, selbst wenn der Magen ganz geringfügige Veränderung aufweist.

Die Schleimhaut der übrigen Dünndarmabschnitte war manchmal gar nicht und meistens in derselben Weise aber bedeutend schwächer verändert als der Zwölffingerdarm. Die Zahl der Blutpunkte nimmt im Jejunum schnell ab, um gewöhnlich wieder in der Nähe der Ileocoecalklappe zahlreicher zu erscheinen.

Der Dickdarm war in der Mehrzahl der Fälle unverändert, nur in einigen waren Blutpunkte in verschiedenen Mengen sowie flächenhafte Rötung nachweisbar. Nach meiner Erfahrung kann ich also die Ansicht Ottos nicht teilen, daß eine hochgradige Hyperämie der Därme ein konstanter und diagnostisch wichtiger Befund sei.

Sonst konnte ich im Magendarmkanal, abgesehen von Schwellung der Schleimhäute in einigen Fällen, keine nennenswerten makroskopischen Läsionen finden.

Mikroskopisch fand ich hauptsächlich die kleinen Gefäße der veränderten Schleimhäute äußerst dilatiert und prall mit Blut gefüllt sowie kleinere oder größere Blutungen. Weder Degeneration der Epithelzellen noch interstitielle Entzündungsvorgänge wurden von mir beobachtet. Geringe Verfettung war vorzugsweise in den Belegzellen des Magens vorhanden.

Leber. In Übereinstimmung mit den Angaben fast aller Autoren fand ich die Leber stets etwas vergrößert oder von normalem Umfang, jedenfalls nie verkleinert. Sie war ebenfalls niemals schlaff wie bei der akuten gelben Atrophie. Von einer verminderten Konsistenz konnte höchstens in einigen Fällen von vorgeschrittener Fäulnis die Rede sein. Sonst war in allen reinen Gelbfieberfällen die Konsistenz etwas erhöht, das Organ fühlte sich elastisch an, aber niemals hart.

Weniger beständig, obwohl vorhanden in der Mehrzahl der Fälle ist die gewöhnlich als charakteristisch für Gelbfieber beschriebene gelbe Farbe der Leber. Makroskopisch bietet dieses Organ das Aussehen einer anämischen Fettleber, meistens mit, seltener ohne Ikterus. Ist kein Ikterus vorhanden, oder dieser sehr gering und die Blutleere stark, so haben wir die blaßgelbe Leber wie die eines Mastgeflügels. Öfters bedingt der Blutgehalt und das Mengenverhältnis dieses zum Fettgehalt, welches durchaus nicht immer gleich ist, einen mehr oder weniger ausgesprochenen gelbbraunen bis braunen Ton, so daß das Organ dasselbe Aussehen wie bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten bietet.

Die ikterische Farbe beeinflußt meist diffus und diskret die gesammte Farbe, kann aber unter Umständen das ganze Bild beherrschen und die Leber erscheint dann ocker- bis dunkelgelb. Nur in ganz seltenen Fällen hatte die Farbe einen grünlichen Ton. Eine stärkere Färbung der Acinuszentren war ebenfalls eine ungewöhnliche Erscheinung. Der peritoneale Überzug war stets normal. Darunter waren in einem Falle zahlreiche kleine Blutungen vorhanden.

Die erhöhte Konsistenz des Organs erlaubt die leichte Ausführung eines glatten Querschnittes durch das ganze Parenchym. Die Schnittfläche bleibt glatt, das Messer erscheint mit Fett überzogen; Blut entleert sich nur aus den größeren Gefäßen. Obgleich die Farbe der Schnittfläche im großen und ganzen derjenigen der Oberfläche entspricht, kann man hier ihre verschiedenen Komponenten deutlicher erkennen. Bei genauer Betrachtung läßt sich die Läppchenzeichnung in der großen Mehrzahl der Fälle deutlich erkennen. Schon mit bloßen Augen, aber besser mit einer Lupe, ist eine gelbe hervorragende periphere Zone und eine rosarote Zentrale leicht zu unterscheiden. Man erkennt außerdem fast immer in der Mitte der roten Zone eine kleine gelbe Insel, die ähnlich beschaffen ist wie die peripheren Abschnitte. Das entspricht durchaus dem mikroskopischen Bilde der Gelbfieberleber.

Die Veränderungen dieses Organs zeigten in allen meinen Fällen eine weitgehende Gleichmäßigkeit; von Fall zu Fall waren die Unterschiede nur quantitativer Natur, während in einer und derselben Leber das Parenchym fast ausnahmslos überall in gleicher Weise befallen war. Abgesehen also von kleinen Verschiedenheiten betreffs der Blutfülle bzw. Hämorrhagien waren Ungleichmäßigkeiten in der Beschaffenheit des Leberparenchyms nie vorhanden.

Die Gallenblase war fast immer mit dunkelbrauner Galle, seltener mit einer farblosen Flüssigkeit gefüllt.

Der leichte Nachweis von reichlichem Fett neben Unfärbbarkeit vieler Zellkerne, sowie die Undeutlichkeit der radiären Struktur in bestimmten Zellbezirken, führten die meisten Gelbfieberforscher zu der Behauptung, daß es sich bei dieser Krankheit um eine Zerstörung der Struktur des Leberparenchyms durch fettige Degeneration ihrer Zellen handele. Daß diese allgemein verbreitete Ansicht nicht ganz den Tatsachen entspricht

und eher das Ergebnis oberflächlicher Untersuchungen sein muß, wird sich aus dem Folgenden von selbst ergeben.

Es genügt schon die Betrachtung eines mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparates oder selbst eines Sudangefrierschnittes, um sich zu überzeugen, daß die Erkennung der Acini sogar leichter als bei einer normalen Leber geschieht, was aus dem einfachen Grunde erklärlich ist, daß beim Gelbfieber die Gleichmäßigkeit der Farbe und des Aussehens der Leberzellen systematisch an bestimmten Stellen der Läppchen (zonal) unterbrochen ist. In der Tat läßt jeder Acinus eine Einteilung in drei Zonen erkennen, was in allen Fällen möglich ist und in fast der Totalität derselben schon bei schwacher Vergrößerung geschehen kann.

Die breiteste Zone ist fast stets die mittlere, die in der Mehrzahl der Fälle breiter zu sein pflegt, als die beiden anderen zusammen. Von diesen ist die peripherische meistens gleich oder breiter, seltener schmäler als die zentrale. Während die periphere Zone in geeigneten Präparaten stets deutlich von der intermediären geschieden erscheint, kann die zentrale, welche manchmal nur aus einigen wenigen Zellen besteht, bei schwacher Vergrößerung kaum erkennbar sein. Ein solches Präparat erinnert beim ersten Anblick und schwacher Vergrößerung besonders wegen der Eosinophilie der nekrotischen Zellen an das Bild der Stauungsleber; bei genauer Betrachtung oder stärkerer Vergrößerung verschwindet jedoch diese Ähnlichkeit.

Diese Einteilung der Leberläppchen in drei Zonen wird hauptsächlich durch die Verschiedenheit des Aussehens der in jeder von ihnen überwiegenden Zellen bedingt. Da die Zellen der zentralen und der peripheren Bezirke im großen und ganzen gleich sind und der Norm näher stehen als diejenigen der intermediären, erscheint die Struktur der Acini in ihren mittleren Zonen unterbrochen.

Darnach lassen sich zunächst Zellen von zwei Typen unterscheiden, die nach den in ihnen vorwiegenden Veränderungen bezeichnet werden können, und zwar verfettete Zellen, die das Gros der peripheren und zentralen Bezirke bilden und nekrotische Zellen, welche den intermediären Zonen ihr besonderes Aussehen verleihen.

Die sogenannten verfetteten Zellen zeichnen sich durch das Vorhandensein eines stets gut färbbaren Kernes und zahlreicher, meist dicht aneinander im Protoplasma gelagerter Fettropfen aus. In Schnitten sind sie polygonal und meistens zirka ein Fünftel größer als die Leberzellen von gleichzeitig in gleicher Weise vorbehandelten Vergleichspräparaten von wenig veränderten Lebern. Sie behalten immer ebenso in der Peripherie wie in der inneren Zone ihren normalen Zusammenhang und bilden breite Zellbalken, zwischen welchen die Blutkapillaren sehr schmal und meistens blutleer erscheinen.

Die nekrotischen Zellen sind dagegen etwas verkleinert, abgerundet, meistens unregelmäßig eiförmig, bilden keinen kontinuierlichen Verband, sondern sind voneinander getrennt oder höchstens als kleine Gruppen von zwei bis drei Gliedern zusammengeballt, und zwar so, daß eine rundliche von zwei schmalen sichelförmigen eingeschlossen erscheint. Das Protoplasma der nekrotischen Zellen bietet ein kompaktes, körniges Aussehen, enthält verhältnismäßig wenig Fett und färbt sich mit Eosin intensiv rosa. Der Kern ist entweder gar nicht oder nur noch sehr schwach und undeutlich färbbar.

Auffallend ist es, daß zwischen diesen zwei Typen von Zellveränderungen so gut wie keine Zwischenstufen gefunden werden, was vielleicht durch die Natur und den Verlauf der Krankheit zu erklären wäre.

Auf diese und andere Einzelheiten werde ich später zurückkommen. Hier sei nur dieses scharfe Nebeneinanderliegen beider Veränderungen hervorgehoben, weil sie das mikroskopische Bild der Gelbfieberleber bedingen und erklären.

Die Grenzen zwischen intermediären und den anderen Zonen ist oft unregelmäßig und meistens unscharf. Das geschieht nicht etwa, weil die weniger veränderten Gebiete in die nekrotischen allmählich übergehen, sondern weil die mittlere nekrotische Zone lediglich durch die starke Zunahme an Zahl der nekrotischen Zellen in diesen Abschnitten und nicht durch eine graduelle Steigerung der Intensität der Zellveränderungen zustande kommt.

Dementsprechend findet man in dem erhaltenen Gebiete viele isolierte, zwischen den verfetteten Zellen eingeschaltete nekrotische Elemente, sowie vereinzelte verfettete Zellen oder kleine Gruppen derselben in den nekrotischen Bezirken.

Die versprengten Nekrosen einzelner Zellen der zentralen und hauptsächlich der peripheren Zonen sind es aber, die durch ihre Zahl und Konstanz der Gelbfieberleber ein eigenartiges Aussehen verleihen. Sie werden nur in solchen Fällen vermißt, bei welchen beide extremen Zonen auf nur eine Reihe von Zellen reduziert sind und infolgedessen die räumliche Vorbedingung zu dieser Erscheinung fehlt. In diesen Fällen fehlen sie aber in der Tat nicht, sie sind selten und schwerer auffindbar, da durch die Gleichmäßigkeit der Gelbfieberveränderungen der Leber nur hier und da die verfetteten Bezirke eine hierzu genügende Zahl von Zellen besitzt. Sie fehlten also in keinem der von mir untersuchten Fälle, und bildeten sogar die Haupterscheinung in den Fällen, bei welchem die Leberläsionen am geringsten waren. Hier war die intermediäre nekrotische Zone nur durch die größere Dichtigkeit der versprengten nekrotischen Zellen angedeutet.

Als weitere Merkmale, die eventuell differentialdiagnostisch verwendet werden können, möchte ich außer dem bereits darüber Gesagten noch einige meist negative Befunde an den Acinuszentren hervorheben. Die zentrale Zone fehlt nie ganz, wenn sie auch manchmal aus nur noch zwei oder drei Zellen zu bestehen scheint; in der Tat sind aber immer bei diesen Fällen noch mehrere andere isolierte, stark verfettete Zellen oder Zellgruppen in größerer Zahl in der Nähe, so daß stets eine Zone, wo die Zellen mit geringfügigeren Veränderungen zahlreicher sind als in der intermediären, zu erkennen ist.

Eine Erweiterung der Blutkapillaren, eine Dissoziation oder Atrophie von nicht nekrotischen Leberzellen, sowie irgend ein Zeichen von stärkerer Gallenstauung habe ich in keinem Fall beobachtet. Eine deutliche ödematöse Schwellung der Wandungen der Vena centralis habe ich in der Hälfte der untersuchten Fälle gefunden. Diese Vene ist entweder leer oder enthält wenig Blut. Niemals konnte ich eine Stauung nachweisen.

Das Erhaltenbleiben der Blutkapillaren in den Leberläppchen ist ein konstanter Befund beim Gelbfieber. Sie sind sehr schmal in den peripheren und zentralen Zonen, etwas weiter in den nekrotischen Gegenden, aber selten viel weiter als in normalen Lebern. Die Endothelien sind durchweg gut erhalten, die Kerne aber etwas geschwollen. Die fast überall ununterbrochene Kontinuität der Kapillarenwand kann fast immer an

geeigneten Präparaten (Mallory oder Hämatox.-Orange-Säurefuchsin) verfolgt werden; so erkennt man, daß die Leberbalken und die von ihnen bedingte radiäre Struktur der Leberläppchen, welche in Peripherie und Zentrum stets deutlich, aber in den intermediären Zonen zunächst zerstört erscheinen können, in Wirklichkeit doch bestehen bleiben.

Während in den extremen Zonen die Parenchymzellen den Raum zwischen zwei Blutkapillaren völlig ausfüllen, vermögen die nekrotischen Zellen der mittleren Zone es nicht zu tun, so daß zwischen diesen von der Kapillarwand und voneinander gelockerten Zellen leere Räume bleiben, die zum Teil mit Serosität, zum größten Teil aber mit Blutkörperchen und Leukozyten ausgefüllt werden. Die Erythrozyten sind nie in sehr großer Zahl, die anderen Elemente zerdrückend oder zerstörend vorhanden, wie bei einer Hämorrhagie perrhexis der Fall sein würde, sondern stets lediglich die leeren Räume ausfüllend, was offenbar durch Diapedese aus den Kapillaren zustande kommt.

Die Kapillaren in den intermediären Zonen sind im Gegensatz zu den anderen Bezirken stets mit Blut gefüllt, und zwar so, daß die Erythrozyten meistens in nur einer Reihe wie an einer Perlenschnur zwischen den Leberbalken liegen. Die Leukozyten in den Kapillaren gehören in ziemlich gleicher Zahl zu den einkernigen und zu den polynukleären.

In die nekrotischen Balken dringen fast nur solche mit hufeisenförmigen bzw. zweilappigen Kernen. Sie häufen sich nicht, sondern dringen zwischen oder in die nekrotischen Zellen, um Pigment und Zelltrümmer aufzufressen, so daß gewöhnlich neben, auf oder in den meisten nekrotischen Zellen ein Phagozytenkern deutlich erkannt werden kann. Die Kerne der Kapillarendothelien und dieser Phagozyten sind es, die bei Betrachtung der roten intermediären Zonen der Hämatoxylin-Eosinpräparate bei schwacher Vergrößerung derselben ein fein punktiertes Aussehen verleihen.

Im Protoplasma der Phagozyten, sowie besonders in den Endothel- und Sternzellen der Blutkapillaren findet man fast immer in wechselnder Menge Fettropfen und Pigment.

Es sei noch auf einige Befunde hingewiesen, die von einigen Autoren scheinbar überschätzt und deshalb ausführlich beschrieben wurden.

Daß Blutungen überall vorkommen können, wurde bereits erwähnt, dasselbe gilt auch für die Leber; daß bei dem Austritt von Blutkörperchen in den intermediären Zonen hier und da größere Ansammlung dieser Zellen vorkommen können, ist ebenfalls von vornherein zu erwarten, das sind aber mehr zufällige und vereinzelte Nebenbefunde die eigentlich nicht zu dem gewöhnlichen Bild gehören und eher als eine Störung desselben zu betrachten sind. Hierzu gehören offenbar die von Marchoux und Simond beschriebenen Blutseen der Gelbfieberleber.

Kleine Anhäufungen von Leukozyten an verschiedenen Stellen der nekrotischen Partien kommen ebenfalls in einigen Fällen vor; meistens handelt es sich um Ansiedelung von Keimen sekundärer Infektionen.

Es kommt auch unter Umständen vor, daß, sei es durch die eben erwähnten Blutungen, sei es durch besonders starken Zerfall der nekrotischen Zellen, sei es schließlich durch Leukozytenanhäufungen, den radiären balkenartigen Bau der Acini an verschiedenen Stellen der nekrotischen Bezirke unterbrochen und zerstört erscheint, ohne daß man jedoch deswegen irgendwie berechtigt ist, von einer allgemeinen Desorganisation des Leberparenchyms zu sprechen.

Es dürfte vielleicht hierbei nicht unangebracht sein, auf die Bedeutung einer sorgfältigen Behandlung der für histologische Untersuchung bestimmten Leberstücke hinzuweisen. Schon das Anfassen mit einer Pinzette oder mit den Fingern kann das histologische Bild beeinträchtigen.

Das periportale Bindegewebe ist entweder unverändert oder ödematös oder etwas kleinzellig infiltriert. Eosinophile Leukozyten sowie mit Fett und Pigment beladene Phagozyten in den Maschen des Gewebes sind ein fast beständiger Befund.

Eine Vermehrung des Bindegewebes als Andeutung einer Zirrhose oder eine Wucherung von Gallengängen, die an die gelbe Atrophie erinnern könnte, habe ich trotz emsigen Suchens niemals finden können.

Die Epithelzellen der Gallengänge, die sonst ein durchaus normales Aussehen bieten, enthalten in vielen Fällen Fettsubstanzen im Protoplasma und zwar meistens als eine isolierte Kugel von der Größe eines Nukleolus dicht neben dem, dem Lumen zugekehrten Pol des Kernes. Diese einzelnen Fettkugeln können etwas größer oder kleiner sein, wenn sie aber nicht allein auftreten, dann liegt in ihrer Umgebung eine größere Zahl von äußerst winzigen Tröpfchen.

Um die allgemeine Beschreibung der Leberhistologie nicht gleich mit vielen Einzelheiten zu überlasten hielt ich für zweckmäßiger erst nachträglich auf einige Details einzugehen und zwar in der Weise, daß nicht die einzelnen Zellen oder Zellarten für sich allein, vielmehr die einzelnen zytologischen Elemente vergleichsweise in der Gesamtheit der Zellen zur Darstellung gelangen.

Protoplasma. Das Protoplasma der Leberzellen besitzt kein gleichmäßiges Aussehen, sondern weist nicht nur bezüglich der verschiedenen Größe, Zahl, Natur, Gestalt und Verteilung der in ihm enthaltenen Einschlüsse als auch in bezug auf die ungleiche Beschaffenheit seiner eigenen Substanz Abweichungen auf, die eine eingehende Besprechung verdienen.

In einigen wenigen Fällen befindet sich besonders an der Peripherie der Acini eine größere oder kleinere Anzahl von Zellen, die ein durchaus normales Aussehen darbieten. Bei der Untersuchuchung mit stärksten Vergrößerungen sowohl in frischem wie in fixiertem ungefärbtem Material erscheint das Protoplasma als eine gleichmäßige, äußerst feinkörnige oder fein alveolär strukturierte Masse, die mit den gewöhnlichen Färbungsmethoden nahezu homogen oder feinkörnig aussieht und den Farbstoffen gegenüber die übliche amphochrome Affinität zeigt. Da keine Untersuchungsmethode in diesen Zellen irgendwelche Veränderung erkennen ließ und da sie sich in jeder Beziehung wie diejenigen aus zahlreichen Kontrollpräparaten verhielten, glaube ich sie, was Beschaffenheit der Protoplasmen anbetrifft, als normal ansprechen zu dürfen und als solche zum Vergleich mit den übrigen heranzuziehen; dieser Punkt scheint mir für die Beurteilung der mit verschiedenen Fixierungs- bzw. Färbungsmethoden von mir gewonnenen Resultate von nicht zu unterschätzender Bedeutung zu sein.

Von diesen unveränderten Zellen unterscheiden sich in schärfster Weise die nekrotischen der intermediären Zone bzw. die versprengten nekrotischen Zellen der anderen Abschnitte, bei welchen das Protoplasma höchstgradige Veränderungen aufweist und deswegen zunächst in Betracht gezogen werden soll.

In frischen Präparaten ist das Protoplasma dieser Zellen etwas dunkler, kompakter und grobkörniger als das der normalen Leberzellen.

Außerdem sind verschieden große lichtbrechende Tropfen in größerer oder kleinerer Zahl sowie Pigmentkörner in ihm enthalten.

In Hämatoxylin-Eosinpräparaten, besonders nach Fixierung mit Sublimateisessig, erscheint das nekrotische Plasma im Gegensatz zu dem violettrosa der verfetteten Zellen intensiv und rein eosinrot. Sie wurden bereits von Councilmann als „hyalin bodies“ beschrieben. Klebs, der sie für Parasiten hielt, wies zuerst auf ihre Bevorzugung der intermediären Zone hin.

Es handelt sich aber hier nicht um Hyalin, wie Opie bei verschiedenen Sepsisfällen beschrieben hat, weil es weder das Aussehen noch die übrigen Reaktionen des Hyalins wie Rotfärbung mit van Gieson, Blaufärbung nach Gram-Weigert aufweist. Die Russelsche Färbung fällt ebenfalls negativ aus. Bei jeder Färbung nehmen die nekrotischen Zellen eine andere Nüance als die übrigen Zellen an. Die deutlichsten Unterschiede läßt jedoch die Eisenhämatoxylinfärbung nach Heidenhain und noch besser die für die Färbung der Gallenkapillaren von Eppinger angegebene Methode erkennen.

Mit diesen Methoden behandelt, besteht das Protoplasma der nekrotischen Zellen aus ziemlich gleichgroßen, dicht aneinander liegenden, meistens gleichmäßig verteilten, intensiv schwarz gefärbten Tropfen oder Granula, zwischen welchen eine hellgraue bzw. gelbe homogene Substanz liegt. Die Tröpfchen bleiben auch bei starker Differenzierung scharf gefärbt, während das Protoplasma der normalen oder leicht veränderten Zellen sich schon bei mäßiger Differenzierung entfärbt und gleichmäßig grau oder gelb feinkörnig oder wabig aussieht. Mit der Granulafärbungsmethode von Altmann erscheinen diese Gebilde scharf rot gefärbt, nach der Borrelschen Methode sind sie blau.

Die Zahl bzw. die Dichtigkeit dieser Töpfchen schwankt sehr wenig, nur bei ganz vereinzelten Zellen fehlen sie vollkommen, bei anderen sind sie in einem Teil des Protoplasmas wie sonst verteilt, fehlen aber dann vollkommen an einigen, meistens peripher gelegenen Stellen. Die Zellen bzw. Zellteile, wo diese Gebilde ganz fehlen, haben ein auffallend glänzendes hyalines Aussehen, liefern aber ebenfalls nicht die färberischen Reaktionen des Hyalins; sie färben sich mit Eosin leuchtend rot und sepiagelb nach der Eppingerschen Methode. Es sei noch bemerkt, daß die zwischen den Granulis liegenden Protoplasmateile nicht dieses hyalinartige homogene Aussehen haben; wenn man also die einzelnen homogenen Zellen oder Zellteile eventuell als Opfer einer hyalinartigen Degeneration ansprechen dürfte, wäre eine solche Bezeichnung bei den allermeisten nekrotischen Zellen unangebracht. Bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin färben sich beide Bestandteile des Protoplasmas gleich stark mit Eosin, wodurch ein fast homogenes Aussehen zustande kommt.

Die regelmäßige kugelige Form der granulaartigen Tröpfchen sprechen für eine mindestens ursprünglich flüssige Beschaffenheit des Protoplasmas. Das Ganze macht den Eindruck einer Entmischung von einem Emulsionskolloid im Sinne der tropfigen Entmischung Albrechts. Sie kann aber nicht mit dieser identifiziert werden, weil das sonstige Verhalten der Tropfen ein ganz anderes ist.

Ob die erste Phase des Kolloids auch flüssig bleibt oder in einen Gelzustand übergeführt wird, wie Albrecht und Schmaus für die Koagulationsnekrose der unterbundenen Kaninchenniere angenommen haben, läßt sich ohne genauere Untersuchung von frischem Material nicht entscheiden. Dafür spricht jedenfalls die starre Gestalt der nekrotischen

Zellen sowie die Unregelmäßigkeit der Stücke und Splitter, in welche sie schließlich zerfallen.

Fett ist in den nekrotischen Zellen hauptsächlich als sehr feine, ungleich große, unregelmäßig verteilte Tröpfchen vorhanden. Die Zahl von größeren Tropfen, welche der von Helly als kleintröpfige bezeichneten Verfettung entsprechen, schwankt sehr, ist aber meistens sehr klein, so daß es nach diesen Befunden berechtigt erscheint, der Einteilung von Helly noch einen feintropfigen Typus hinzuzufügen.

Die Ungleichmäßigkeit der Größe und der Verteilung dieser feinen Fettropfen spricht schon genügend dafür, daß sie mit den granulaartigen Gebilden nicht identisch sind.

Das Fett spielt offenbar in dem degenerativen Prozeß eine untergeordnete Rolle und infolgedessen kann der bisher allgemein vertretene Standpunkt, daß eine fettige Degeneration des Leberparenchyms die Hauptläsion des Gelbfiebers sei, nicht aufrecht erhalten bleiben. Außerdem sind die erhaltenen Zellen viel stärker verfettet als die degenerierten.

Die feinen Fettröpfchen der nekrotischen Zellen fehlen fast vollkommen in den bereits beschriebenen, homogenen hyalinisierten Protoplasmateilen. Sie sind weder nach Fischler noch nach L. Smith darstellbar. Sie färben sich mit Scharlach-R. und mit Sudan rot, mit Nilblausulfat lilarot und mit Osmium dunkelgrau oder schwarz. Bei einem nach Kaiserling konserviertem Fall färbten sich mit der Ciacciomethode nur noch einige Tröpfchen, während in dem in Formalin seit längerer Zeit aufbewahrtem Material von anderen Fällen alle Tröpfchen sich ebensogut nach Ciaccio wie in gewöhnlichen Gefrierschnitten färbten. Es hat sich aber herausgestellt, daß die Methode von Ciaccio bei längerer Aufbewahrung der Organe in Formalin deswegen nicht anwendbar ist, weil ein Teil des Neutralfettes sich nicht mehr löst und gefärbt wird.

Auch das Fett der übrigen Leberzellen verhält sich in jeder Beziehung wie Neutralfett; es tritt aber als kleintropfige Verfettung auf. Da diese Tropfen gewöhnlich äußerst zahlreich sind, lassen sich in dünnen Sudangefrierschnitten die intensiv gefärbten erhaltenen Zellen von den nekrotischen leicht unterscheiden, wodurch auch die Zoneneinteilung der Leberläppchen meistens schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erscheint.

Bei den erhaltenen Zellen, abgesehen von den selten vorhandenen nicht verfetteten, kann man zwei Typen unterscheiden: die mit vollkommen verfettetem Protoplasma und die mit partieller Verfettung. Es ist insoweit wichtig, auf diesen Unterschied hinzuweisen, als es ungleich viel schwerer ist, die Verteilung der Läsionen bei totaler Verfettung der erhaltenen Zellen zu erkennen, als bei der partiellen, weil dann der in die Augen springende Kontrast zwischen dem amphochromen Protoplasma der partiell verfetteten Zellen und den eosinroten nekrotischen Elementen wegfällt. Bei den partiell verfetteten Zellen beginnt und ist am intensivesten der Prozeß in der Peripherie der Zellen und zwar in der den Blutkapillaren zugekehrten Seite. Bei den isolierten Zellen erscheint dann die ganze Peripherie gleichmäßig verfettet. Die Intensität der Verfettung nimmt gewöhnlich von der Peripherie und vom Zentrum der Acini nach der intermediären Zone hin zu.

In den Sternzellen ist auch stets eine ganze Anzahl kleiner Fetttropfen nachweisbar. Fett ist außerdem in Leukozyten ebenso innerhalb der Läppchen wie in dem periportalen Gewebe vorhanden. Dieses Fett sowie vereinzelte Haufen von kleinen Fettropfen in nekrotischen Leberzellen

färbte sich zuweilen blau mit Nilblausulfat. Ein ähnliches Verhalten zeigten die bereits erwähnten einzelnen Tropfen, die zwischen dem Kern der Epithelzellen und dem Lumen der Gallengänge liegen. Diese Tropfen verhalten sich auch sonst wie ein viel Ölsäure enthaltender Lipoid, denn nach Ciaccio und in Gefrierschnitten nehmen sie mit Sudan eine Orangefarbe an; sie werden grau mit Osmium und, wie gesagt, blau mit Nilblau. Sie sind außerdem ungemein resistent den fettlösenden Mitteln gegenüber, so daß sie im gewöhnlich eingebetteten Formalinpräparate manchmal erhalten bleiben.

In den Zellkernen habe ich niemals Fett nachweisen können.

Fetthaltiges Pigment war in allen Gelbfieberlebern in schwankender aber stets beträchtlicher Menge vorhanden, dagegen Eisenpigment nur in einigen Fällen und als ganz kleine Spuren innerhalb von Endothelzellen der Blutkapillaren. Gallenpigment war ebenfalls selten und spärlich vertreten.

Merkwürdigerweise wurde das fetthaltige Pigment bis jetzt von keinem der Gelbfieberuntersucher erwähnt, obwohl es nach Verwendung von geeigneten Untersuchungsmethoden außerordentlich auffällt.

In der Zentralzone war dieses Pigment stets reichlich vorhanden, in den nekrotischen Abschnitten fehlte es ebenfalls nie, aber die Menge schwankte sehr, dagegen in der peripheren Zone wurde es zuweilen nicht in großen Mengen gefunden. Es liegt meistens innerhalb der Leberzellen, aber auch in den Kapillarendothelien und in Phagozyten. In diesen letzteren wird das Pigment auch in den periportalen Räumen und im Blut gefunden.

Gebildet wird das Pigment offenbar nur in den Leberzellen, nach deren Zerfall dann die phagozytierenden Elemente es aufnehmen.

Während in diesen Elementen das Pigment regellos verteilt ist, verhält es sich anders in den Leberzellen. Hier liegt es entweder als dichter Haufen unmittelbar neben dem Kern, oder es reiht sich den Gallenkapillaren entlang oder liegt endlich in kleinen Vakuolen des Protoplasmas. Weder in den Kernen noch innerhalb der Gallenkapillaren konnte ich jemals Pigmentkörner nachweisen.

Die Lagerung in Vakuolen wird nur in einigen Fällen in der peripheren Zone getroffen. Die neben dem Kern liegenden Haufen sind fast immer auf die den Gallenkapillaren zugekehrten Seite des Kernes gelagert.

Diese sowie die an die Lagerung des Hämosiderin erinnernde Verteilung des Pigments um die Gallenkapillaren weichen von den gewöhnlich unregelmäßig liegenden Abnutzungspigmenten etwas ab.

In den nekrotischen Zellen können die Pigmentkörner unregelmäßig verteilt erscheinen, sie liegen aber meistens peripherisch und zwar nur oder hauptsächlich längs der der Gallenkapillare entsprechenden Kante.

In ungefärbten Schnitten erscheint das Pigment bei Tageslicht hellgelb und glänzt stark. Es ist in Wasser, Alkohol, Äther, Xylol, Chloroform, verdünnter und konzentrierter Salzsäure sowie Kali- und Natronlauge unlöslich, gibt weder die Berlinerblau- noch die Schwefelammoniumreaktion; die Bilirubinreaktion fällt ebenfalls negativ aus. Mit Sudan färbt es sich verschieden von orangegelb bis rot, mit Nilblausulfat schmutzigblau, mit Osmium schwarz. Das Pigment nimmt auch bei verschiedenen Färbungsmethoden etwas von den Farbstoffen an; so erscheint es dunkelgelb bis braun mit Eosin oder Säurefuchsin, schmutziggrün mit Methylenblau, Thionin, Azur, schwarzbraun mit Eisenhämatoxylin, schwarz nach

der Eppingerschen Methode für die Gallenkapillarfärbung sowie nach Levaditi.

Was die Gestalt anbetrifft sind die Körnchen nicht kugelrund, sondern kantig und abgerundet. Manche scheinen mit einer farblosen glänzenden Substanz überzogen zu sein, andere sind nicht homogen, sondern enthalten Lücken, die ebenfalls mit einer farblosen Substanz gefüllt zu sein pflegt. Es scheint, daß die Mischung der Fettsubstanzen mit den sonstigen Bestandteilen des Pigments ungleich ist, und daß in manchen Körnern diese letzteren in geringer Menge vorhanden sind, daß das Pigment in ungefärbten Präparaten fast oder vollkommen farblos ist und infolgedessen kaum als Pigment erkannt werden kann. Jedenfalls scheint das Pigment in Sudanpräparaten viel reichlicher zu sein als in ungefärbten Präparaten. Eine Verwechslung mit dem übrigen Fett ist insoweit ausgeschlossen als die im Pigment enthaltenen Fettsubstanzen außergewöhnlich schwer löslich sind. Selbst nach der Behandlung mit Äther konnte ich in manchen Fällen noch positive Sudanfärbung erzielen. In den gewöhnlichen Paraffinschnitten sind die Pigmentkörper stets gut mit Sudan darstellbar. Eine längere Aufbewahrung in Alkohol schadet mehr der Fettfärbung als die nur einige Tage dauernde Einwirkung von stärkeren fettlösenden Mitteln.

Dem ganzen Verhalten nach scheint es sich bei diesem Pigment um mit Lipoidsubstanzen gemischte Vorstufen oder Nebenprodukte bei der Bildung von Gallenfarbstoff zu handeln.

Kerne. Die Kerne der Leberzellen treten bei Gelbfieber unter zwei völlig verschiedenen Typen auf, zwischen welchen ich niemals Zwischenstufen gefunden habe. Entweder sind die Kerne sehr gut erhalten, wie es bei allen sogenannten erhaltenen und verfetteten Zellen der zentralen und peripheren Zonen der Fall ist, oder sie erscheinen als homogene strukturlose Scheiben von rundlicher Form, etwas kleiner als ihre gewöhnliche Größe, färben sich meistens in Hämatoxylin-Eosinpräparaten rot, seltener hellblau und scheinen keine Nukleolen zu besitzen; mit der Eisenhämatoxylinfärbung, besonders nach vorheriger Kupferung, erscheinen diese Kerne der nekrotischen Zellen in den wenig differenzierten Präparaten homogen schwarz und in den stärker differenzierten als graue bzw. gelbe hyaline Masse mit intensiv schwarz gefärbtem Nukleolus.

Auffallenderweise fand ich niemals pyknotische Kerne oder solche mit deutlichen Zeichen von Karyorrhexis.

Die Abwesenheit von Zwischenstufen kommt wahrscheinlich daher, weil bei Gelbfieber der Tod erst einige Zeit nach dem Ablauf der Infektion einzutreten pflegt. Es ist jedenfalls ein auf eine Besonderheit der Krankheit hinweisender Befund und kann unter Umständen zum Vergleich mit anderen durch fortschreitenden Verlauf charakterisierte Prozesse herangezogen werden.

Die Kerne der erhaltenen Zellen sind meistens sehr groß, erscheinen nicht rund und glatt, sondern meistens faltig. Das Chromatin zeigt keine Veränderung. Die Nukleolen sind oft entweder stark vermehrt oder vergrössert. Eine direkte Beziehung zwischen Nukleolarsubstanz und Pigment konnte ich nicht nachweisen; obwohl ich mehrmals aus dem Kern den Austritt von farblosen in Nukleolen enthaltenen Substanzen gesehen habe.

Die Nukleolen haben oft nicht nur große Dimensionen sondern nehmen ab und zu ungewöhnliche Formen, wie Wurst- oder Stäbchenform an. Kristalle habe ich ebenfalls niemals in den Kernen gefunden.

Mitosen waren in schwankender Zahl sehr oft vorhanden, dagegen werden verhältnismäßig selten mehrkernige Leberzellen gefunden. Es scheint infolgedessen, daß beim Gelbfieber die Regeneration der Leber durch mitotische Vermehrung der erhaltenen Zellen zustande kommt. Diese Regeneration führt wahrscheinlich zu einer vollkommenen Heilung und nicht zu zirrhotischen Vorgängen, denn sonst müßten diese in Gelbfieberländern besonders häufig vorkommen, was aber nicht geschieht.

Die Kerne der übrigen Zellen der Leber weisen keine Veränderung auf. Es sei nochmals auf die Leukozytenkerne, die man in den nekrotischen Leberzellen findet, hingewiesen; sie färben sich meistens intensiv und können unter Umständen irrtümlicherweise für pyknotische Leberzellkerne gehalten werden.

Ikterus. Mit der Eppingerschen Methode konnte ich die Gallenkapillaren in den erhaltenen Zonen gut darstellen, dagegen in den nekrotischen nicht. Dabei stellte sich heraus, daß durch den Untergang von vereinzelten Zellen innerhalb der erhaltenen Bezirke die Gallenkapillaren an diesen Stellen eröffnet werden. Zwischen den etwas verkleinerten, aufgelockerten nekrotischen Zellen und den erhaltenen, die jene umgeben, entsteht eine das Lumen der Gallenkapillaren mit dem perivaskulären Lymphraum verbindende Rinne. Dadurch ist für den Mechanismus des Ikterus bei Gelbfieber eine anatomische Grundlage festgestellt worden.

Ob dadurch die Frage nun endgültig gelöst oder nur teilweise aufgeklärt ist, läßt sich vorläufig mit Bestimmtheit nicht sagen. Gerade bei der Ikterusfrage werden unsere Anschauungen nicht selten schematisiert, theoretische Überlegungen sowie anatomische Befunde werden überschätzt und für eine ungerechtfertigte Verallgemeinerung verwendet.

Wir wissen noch zu wenig über die Pathogenese des Ikterus um bei jedem Fall von Gelbsucht für die Entstehung derselben eine erschöpfende Erklärung zu geben. Wir wissen aber immerhin schon genug, um uns nicht mit rein hypothetischen Theorien darüber hinwegsetzen zu dürfen. Mich dünkt, daß unsere Kenntnisse über diese Frage besser zusammengefaßt werden, wenn wir sie von einem einheitlichen Standpunkt aus betrachten und ordnen. So scheint es mir zweckmäßiger den von Eppinger hauptsächlich beim Stauungsikterus nachgewiesenen Vorgang (Zerreißung durch Überdruck), Ikterus „per rhexin", den von mir bei Gelbfieber festgestellten (Rinnen nach Schwund oder Lockerung eines Bausteines der Kanälchenwand) Ikterus „per dieresin" zu bezeichnen und die anderen theoretisch angenommenen Vorgänge wie (akathetischer Ikterus, Parapedese, Paracholie) im Sinne einer in ihrem Wesen nicht nachweisbaren Diffusion unter der Bezeichnung „per diabasin" zusammenzufassen. Bei anderer Gelegenheit werde ich über meine Untersuchungen auf diesem Gebiet ausführlich berichten, hier möchte ich nur erwähnt haben, daß bei Gelbfieber ich den als „per dieresin" bezeichneten Vorgang in jedem untersuchten Fall nachgewiesen, dagegen niemals auf einen Ikterus „per rhexin" hinweisende Bilder gefunden habe. Inwieweit eine Diffusion im Sinne eines Ikterus „per diabasin" mitwirken kann, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Die Abwesenheit von Gallenpigment und von mit Gallenfarbstoff durchtränkten Zellen, erlauben die Vermutung, daß hier dieser Vorgang jedenfalls im Vergleich zur Dierese von geringer Bedeutung sein dürfte.

Damit ist aber die Frage noch nicht erledigt. Da, wie bereits bemerkt, die Struktur der Leber bei Gelbfieber eine Unterbrechung im Bereich der intermediären Zonen erleidet, zwingt uns die Logik eine

Unterbrechung der Gallenkanalisation an diesen Stellen anzunehmen; die in dem zentralen Abschnitte der Acini sezernierte Galle kann also die Abführungsgänge des Glissonschen Gewebes nicht erreichen. Man dürfte also annehmen, daß diese Gallenkapillaren ihren Inhalt in die nekrotischen Zonen entleeren, was zu einer Resorption der Galle führen müßte. Das wäre ein spezieller Fall von Dierese und würde ziemlich dem Ikterus „par dislocation trabeculaire“ von Hanot entsprechen. Histologisch vermochte ich die Eröffnung der Kapillaren in die nekrotischen Partien nicht festzustellen. Bei Gelbfieber sowie bei anderen Lebern ließen sich die Gallenkapillaren in der Nähe von größeren Nekrosen nicht mehr nachweisen, so daß zwei Möglichkeiten bestehen bleiben: entweder ergießt sich die Galle in der angenommenen Weise in die nekrotischen Bezirke und die Gallenkapillaren lassen sich nicht mehr färben oder verschwinden bzw. verschließen sich an jenen Stellen die Kapillaren und die Entleerung erfolgt ausschließlich um die isolierten nekrotischen Zellen wie es mir nachzuweisen gelungen ist. Für die letzte Möglichkeit spricht die Tatsache, daß selbst bei ausgedehnten Lebernekrosen Ikterus ausbleiben kann.

Milz. In einem Teil der von mir untersuchten Fälle waren makroskopisch nachweisbare Veränderungen dieses Organs nicht vorhanden; sonst wurde Vergrößerung und Erweichung in verschiedenen Graden, aber nie sehr stark gefunden. Es ist anzunehmen, daß hierbei sekundäre Infektionen mitgewirkt haben, weil bekanntlich eine Milzschwellung nicht zu dem klinischen Bild des Gelbfiebers gehört.

Mikroskopisch habe ich außer Fettröpfchen in schwankender Menge in verschiedenen Zellen nur noch in einigen Fällen kleine, neben den Milzfollikeln gelegene hämorrhagische Herde gefunden.

Nieren. Die Nierenläsionen bei Gelbfieber sind derart unbeständig und verschieden, daß es kaum möglich ist, ein zusammenfassendes Bild derselben zu entwerfen. Makroskopisch erscheinen sie zuweilen vollkommen normal oder nur mit leichter ikterischer Farbe, manchmal ist die Rinde vollkommen trüb und geschwollen, manchmal nekrotisch, und oft beherrscht eine hochgradige Verfettung das ganze Bild. Mikroskopisch ist die Verschiedenheit der Befunde noch größer; das Epithel der gewundenen Kanälchen ist manchmal sehr niedrig und dabei das Lumen weit oder umgekehrt erscheint dieses durch die stark geschwollenen Epithelien fast vollkommen verlegt; in einigen Fällen sind die Kerne der Epithelzellen durchaus gut erhalten, in anderen dagegen überhaupt nicht mehr nachweisbar; das Lumen der Kanälchen ist in wenigen Fällen frei, meistens ist es mit feinkernigen, blasigen oder fadenförmigen Eiweißniederschlägen gefüllt, oft sind die Inhaltsmassen besonders in den letzten Abschnitten dieser Kanälchen grobkörnig und schollig. Hyaline Zylinder sowie abgestoßene Epithelzellen, sei es isoliert, sei es in Verbänden, können ebenfalls in den Lumina gefunden werden. Hämoglobin wurde niemals gefunden. In mehreren Fällen war Kalk wie bei Sublimatvergiftung vorhanden.

Daß zwischen den erwähnten extremen Befunden Zwischenstufen gefunden werden können, und daß in einer und derselben Niere verschiedene Grade von Veränderungen vorhanden sein können, braucht kaum erwähnt zu werden.

Interstitielle Vorgänge, die mit dem Gelbfieber in Beziehung stehen könnten, wurden niemals beobachtet.

Bei ausgedehnten Epithelnekrosen sind es immer die gewundenen Harnkanälchen erster Ordnung und oft auch die dicken Schenkel der Henleschen Schleifen, die ausschließlich oder weitaus am stärksten befallen sind. Die übrigen Abschnitte sind fast immer ziemlich unverändert.

Eine direkte Beziehung zwischen dem Grad der Nekrose und dem der Verfettung konnte nicht nachgewiesen werden, obwohl man ebenfalls Fettröpfchen in reichlicher Menge vorwiegend in den Tubuli contorti findet. Meistens ist Fett ebenfalls in den übrigen Abschnitten reichlich vorhanden.

In den Tubuli contorti erster Ordnung liegen die Fettröpfchen immer basal zwischen Zellkernhöhe und Basalmembran. Meistens sind alle Zellen gleich verfettet, es kommt aber auch vor, daß neben einer Reihe von stark verfetteten, einige fast fettfrei sind. In einigen Fällen scheint dieser Abschnitt der Nierenkanälchen ganz gleichmäßig befallen zu sein, in anderen wiederum sind neben einer Gruppe von stark fetthaltigen durchschnittenen Kanälchen einige andere mit wenig oder keinem Fett, und in diesen Fällen scheint der Anfangsteil des Harnkanälchens am stärksten befallen zu sein.

Im Epithel der Bowmannschen Kapsel, sowie in den Glomerulusschlingen findet man auch zuweilen kleine Fettropfen. Von den Henleschen Schleifen sind die dicken Schenkel stets viel stärker fetthaltig. Das Fett ist hauptsächlich, aber nicht ausschließlich basal gelagert, sondern liegt vielmehr im ganzen Protoplasma verstreut und besonders um den Kern herum. Ungleichmäßigkeit der Verfettung von Zelle zu Zelle ist hier oft sehr ausgeprägt, so daß diese Kanälchen fleckig erscheinen. In den dünnen Schenkeln ist das Fett meistens spärlich und liegt an beiden Seiten des Kernes.

In den Schaltstücken war die Verfettung stets nur mäßig und das Fett regellos im Zellprotoplasma verteilt.

Die Sammelröhren waren gewöhnlich fettarm, wodurch schon die Markstrahlen von der übrigen Rinde abstachen. Das Fett, wenn vorhanden, ist ungleichmäßig verteilt.

In dieser Hinsicht stimmen die Ergebnisse meiner Gelbfieberuntersuchungen also ziemlich mit denen überein, die Walter Fischer über den Fettgehalt der Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen vor einiger Zeit veröffentlicht hat.

Über andere histologische Details hier einzugehen erübrigt sich wohl, da die ganzen Nierenveränderungen nichts Ungewöhnliches oder Charakteristisches bieten. Es sei nur noch bemerkt, daß ebenso in den nekrotischen Epithelien wie in jenen Zellen mit gut färbbaren Kernen und geschwollenem Protoplasma, dieses oft aus feinen granulaartigen Gebilden bestand. Diese Granula entfärbten sich aber bei denselben Verfahren, wodurch die Tröpfchen der nekrotischen Leberzellen scharf und deutlich gefärbt blieben.

Die Blutgefäße der Nieren an der Basis der Malpighischen Pyramiden waren fast stets prall mit Blut gefüllt. —

Nebennieren. Abgesehen von unbeständiger Hyperämie und zuweilen auch kleinen Hämorrhagien sind besondere Veränderungen nicht vorhanden. Fett wird in der Zona fasciculata manchmal gleichmäßig verteilt gefunden, zuweilen aber in einigen Gebieten stärker als in anderen, so daß ein fleckiges Aussehen zustande kommt. Das Fett erscheint hauptsächlich als mittelgroße Tropfen. Die Zona glomerulosa verhält sich wie die fasciculata. In der Zona reticulata ist das Fett meistens gleichmäßig aber in geringer Menge als feine Tropfen im Protoplasma verteilt. Die

Zellen der Marksubstanz enthalten weniger aber größere Tropfen als die letzterwähnte Zone.

Auf die Besprechung der Bauchspeicheldrüse sowie die der übrigen Organe glaube ich verzichten zu können, da bei ihnen, wie anfangs gesagt wurde, außer Hyperämie, Hämorrhagien und Fettablagerung, die übrigens gering fügig zu sein pflegen und nur in vereinzelten Fällen vorkommen, keine nennenswerte Veränderung beobachtet wurde.

Zusammenfassend wiederhole ich kurz die wichtigsten Ergebnisse.

Die von allen Autoren stets erwähnten makroskopischen Befunde, wie Ikterus, gelbliche Farbe der Leber und Hämorrhagien in dem Verdauungstraktus wurden von mir auch in jedem Falle gefunden.

Die ebenfalls öfters betonte Fettablagerung in den meisten Organen und Geweben, besonders in der Leber, wo sie stets hochgradig sein und nie fehlen soll, sowie die häufige Verfettung des Herzens und der Nieren konnte ich ebenfalls bestätigen. Dagegen konnte ich keinen Anhaltspunkt für die allgemein vertretene Ansicht finden, daß es sich hier um fettige Degeneration der Organe handle. Alles spricht eher dafür, daß bei Gelbfieber neben und unabhängig von einer starken allgemeinen Störung des Fettstoffwechsels, eine Anzahl von Parenchymzellen besonders der Leber und der Nieren der Nekrose anheimfallen.

Von den meisten Angaben der Literatur weichen meine Erfahrungen hauptsächlich in bezug auf die feine Histologie der Leberveränderungen ab. Diese zeigten in allen Fällen zwar quantitative Schwankungen, aber Beständigkeit in ihrem Wesen und ihrer Verteilung.

Die nekrotischen Zellen sind in den intermediären Zonen zahlreicher als in den anderen, dagegen sind die verfetteten, aber erhaltenen in den peripheren und zentralen Zonen stets in größerer Zahl als in den mittleren Abschnitten vertreten. Daher zerfallen die Acini fast in der Totalität der Fälle deutlich in drei Zonen, von denen die mittlere hauptsächlich aus nekrotischen und die beiden anderen vorwiegend aus erhaltenen Zellen bestehen. Isoliert und verstreut findet man außerdem in jeder Zone diejenigen Zellen, die in den anderen Bezirken überwiegen.

Die nekrotischen Zellen sind nicht zu formlosen Schollen zusammengeschrumpft, sondern nur etwas verkleinert, meistens rund oder eiförmig; sie erscheinen wie erstarrt, einige zerfallen in Stücke, die phagozytiert und nachträglich entfernt werden. Das Protoplasma der nekrotischen Zellen ist in feinen, mit bestimmten Methoden darstellbaren Tröpfchen entmischt und zeichnet sich im ganzen durch starke Eosinophilie aus. Durch die gar nicht oder nur wenig beschädigten Blutgefäße bleibt die radiäre Struktur der etwas gelockerten Leberbalken ziemlich gut erhalten. In den intermediären Zonen findet eine Kapillarhyperämie sowie Austritt von Blutkörperchen statt. Diese bilden selten richtige hämorrhagische Herde, lagern sich vielmehr lediglich zwischen den gelockerten verkleinerten oder zerfallenen Zellen. Die nekrotischen Zellen enthalten viel weniger Fett als die erhaltenen. Gallengangswucherungen wurden niemals angetroffen. Die Regeneration des Parenchyms geschieht durch mitotische Vermehrung der Leberzellen.

In der Dresdener Tagung der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft im Jahre 1911 habe ich bereits die Notwendigkeit der Beachtung dieser histologischen Details hervorgehoben. Dort trat ich der von einigen Gelbfieberforschern vertretenen Ansicht entgegen, daß die Farbe der Haut und der Leber die Gelbfieberdiagnose zuließe, und betonte die Möglichkeit irrtümlicher Diagnose auf Grund des bloßen makroskopischen Befundes,

selbst nach dem Nachweis von Fett in der Leber. Ich hatte in der Tat die Erfahrung gemacht, daß oft nach der bloßen makroskopischen Untersuchung andere Krankheiten, besonders septischer Natur, unter dem Scheine einer pathologisch-anatomischen Bestätigung als Gelbfieber diagnostiziert worden sind.

Die Hervorhebung der mikroskopischen Untersuchung bezweckte also die Vermeidung von Fehlern, welche die fast allgemein geübte und sogar von Lehrbüchern empfohlene Unterlassung derselben zur Folge haben kann und nachgewiesenermaßen bereits öfters gehabt hat.

Die Bestrebung, die Diagnose durch Beseitigung der häufigsten Fehlerquellen sicherer zu gestalten, darf jedoch nicht als Glaube an eine absolute Sicherheit derselben mißdeutet werden. Es ist wohl von degenerativen Vorgängen, die durch allgemeine Toxämie in einem Organ hervorgerufen werden, nicht mehr zu erwarten in diagnostischer Hinsicht als das, was uns z. B. bakteriologische oder serologische Untersuchungen gewöhnlich geben; diese sind unter Umständen ergebnislos, unsicher oder zweideutig.

Theoretisch ist nicht von der Hand zu weisen, daß der Tod frühzeitig vor der Ausbildung der Leberläsionen eintreten kann; andererseits ist es nicht unmöglich, daß Mischinfektionen, bzw. gleichzeitige andersartige Lebererkrankung das typische Bild unkenntlich machen.

Es bleibt nun die wichtige Frage, ob bei anderen Krankheiten solche Leberveränderungen vorkommen können. Vorläufig läßt sich meines Erachtens diese Frage noch nicht mit Sicherheit beantworten. Wenn wir, der Kürze wegen, alle sonst nicht besonders gekennzeichneten Lebernekrosen unter den willkürlich schwankenden Begriff der beginnenden akuten gelben Leberatrophie einreihen, müssen wir für möglich und sogar für wahrscheinlich halten, daß bei der Vielgestaltigkeit dieser Läsionen hier und da Bilder vorkommen, die den Gelbfieberveränderungen entsprechen.

Mir ist es jedenfalls noch nicht geglückt, einen solchen Fall zu beobachten oder in der Literatur zu finden. Freilich dürfen nicht ähnliche Bilder damit verwechselt werden. Jede zonale Nekrose kann nämlich als ähnlich bezeichnet werden.

Allgemeine und systematische Nekrose der intermediären Zonen ist an und für sich ein recht seltener Befund. Außer den von Opie veröffentlichten Fällen konnte ich in der Literatur keine sichere Angabe darüber finden. In meinen zahlreichen Leberuntersuchungen bei anderen Krankheiten habe ich Nekrose der intermediären Zone niemals in allen oder etwa in der Mehrzahl der Acini gefunden. Vielmehr lagen sie meistens nur um größere Eiter- bzw. Nekroseherde herum, oder in kleiner Zahl zwischen den zahlreichen zentrale Nekrosen aufweisenden Läppchen bei akuter gelber Leberatrophie. In den von Opie angeführten Fällen waren die Zonen viel schmäler und schärfer abgegrenzt; über die übrigen Einzelheiten fehlen bei ihm Angaben.

Bei den erwähnten, von mir beobachteten Fällen von ähnlichen Nekrosen bzw. von akuter gelber Leberatrophie fehlten außer der diffusen Verbreitung der Läsion und des Befallenseins der großen Mehrzahl der Acini, die eigenartige Entmischung des Protoplasmas, die versprengten Nekrosen und die Hyperämie der intermediären Zonen. Es wurde außerdem je nach dem Fall, sei es Schrumpfung der Leberzellen zu kleinen strukturlosen, spindelförmigen Gebilden oder beträchtliche Pyknose der Leberzellkerne oder Schwund der balkenartigen Struktur der Leberläppchen gefunden.

Die sogenannten ähnlichen Bilder konnten also stets durch mehr als ein Merkmal von den Gelbfieberveränderungen unterschieden werden. Ich

werde bei anderer Gelegenheit auf diese Untersuchungen zurückkommen. Es sei nur noch der Wunsch ausgesprochen, daß bei Nachprüfungen dieser Angaben genau auf die hier hervorgehobenen Details geachtet werde.

Aus meinen vergleichenden Untersuchungen, sowie aus den Angaben der Literatur geht mit Deutlichkeit hervor, daß, wenn auch bei akuter gelber Leberatrophie dieselben Veränderungen wie bei Gelbfieber vorkommen sollten, diese sehr selten sein müssen.

Die akute gelbe Leberatrophie ist aber bekanntlich eine nicht oft vorkommende Krankheit. Man müßte also bei einer seltenen Krankheit ein bei ihr wiederum seltenes Bild antreffen um einen Fall von akuter gelber Atrophie irrtümlicherweise als Gelbfieber anzusprechen. Diese entfernte Möglichkeit ist in der Praxis noch geringer, weil dort die sonstigen pathalogisch-anatomischen Befunde sowie klinische und epidemiologische Momente unter Umständen in Betracht gezogen werden können.

Tafelerklärung:

Sektor eines Leberläppchens.
Fix: Sublimat-Eisessig. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.
Die Zeichnung wurde mit dem Zeichnenapparat bei 2200facher Vergr. ausgeführt. Für die Reproduktion wurde dann die Tafel auf 470facher Vergr. verkleinert.

Diskussion:

Herr v. Gierke: Mir wurde vor wenigen Tagen die Leber eines Soldaten zugeschickt, der innerhalb 3 Tagen an Ikterus und schweren Intoxikationserscheinungen zugrunde ging. Die Leber war etwas verkleinert und zeigte auf dem Schnitte deutliche Acinuszeichnung mit rotem eingesunkenem Zentrum und gelber Peripherie. Mikroskopisch erinnerte das Bild an die von Herrn da Rocha beschriebenen Leberveränderungen, nur daß bei meinem Falle im wesentlichen bloß 2 Zonen, eine innere nekrotische und eine äußere mäßig verfettete vorhanden waren. Trotz des von dem gewöhnlichen Befunde bei akuter gelber Leberatrophie so abweichenden Bildes habe ich die Veränderung als solche auffassen müssen, und erlaube mir die Anfrage, ob ähnliche Fälle von Lebererkrankung sonst hier in Deutschland beobachtet sind.

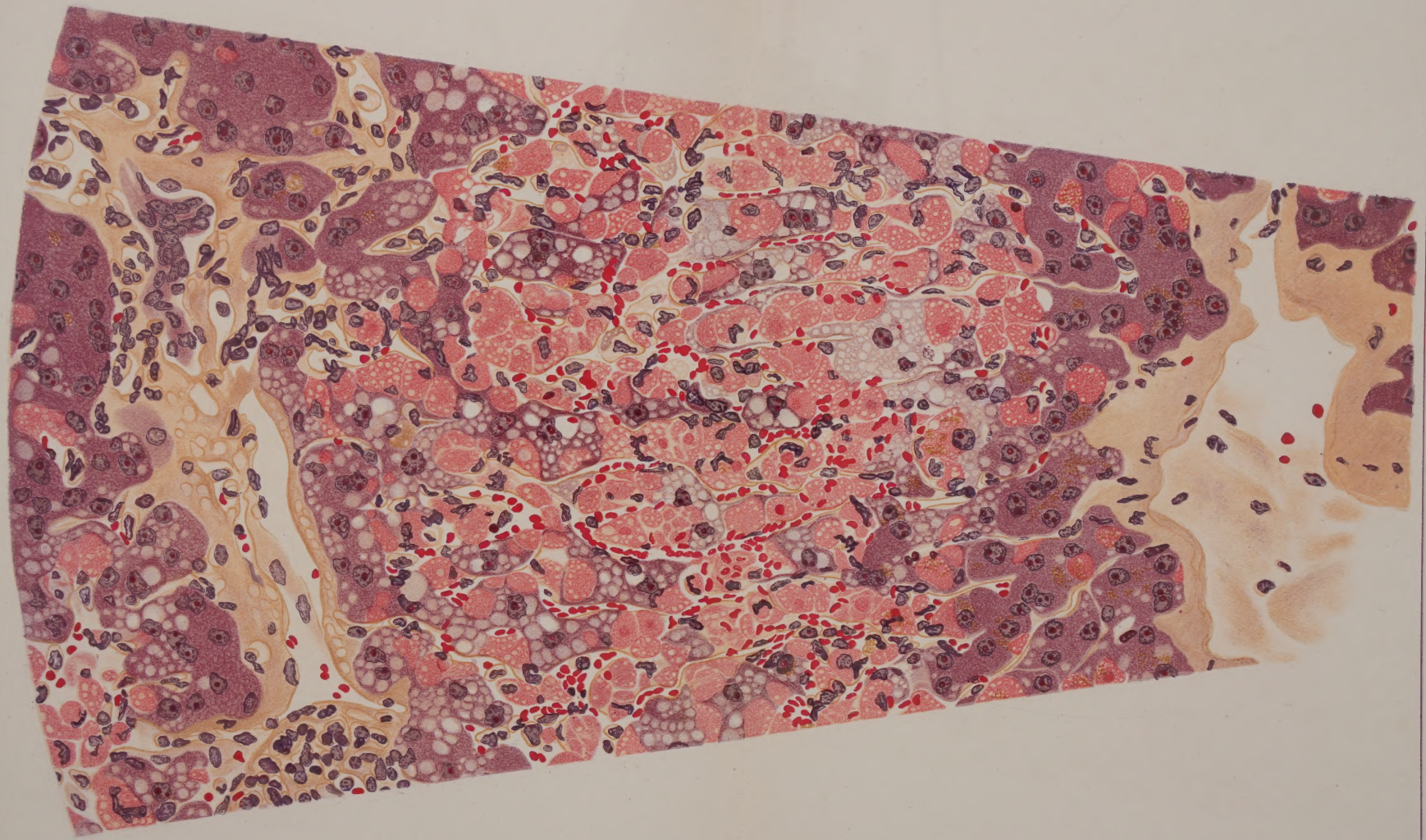
Herr Prym: Ich besitze ganz ähnliche histologische Präparate von einer Leber, wie sie der Herr Vortragende demonstriert hat, mit der charakteristischen intermediären nekrotischen Zone. Die Leber stammte, wenn ich mich recht erinnere, von einer schweren gangränösen Appendizitis. Daraufhin habe ich bei weiteren Fällen von schweren akuten Darmerkrankungen und Peritonitis auf die Leber geachtet, histologisch aber das gleiche Bild nicht wieder gesehen. Die Veränderung wurde von mir damals als beginnende akute Atrophie der Leber aufgefaßt. Die Befunde in der Leber sind allein nicht pathognomonisch für Gelbfieber.

Herr B. Fischer: Nicht so selten kann man bei septischer Peritonitis und Appendizitis ähnliche Nekrosen (auch in der mittleren Zone der Acini) wie die vom Herrn Vortragenden beschriebenen in der Leber histologisch feststellen.

Herr Rocha-Lima: Ich habe nicht behauptet, daß intermediäre Nekrose der Leberläppchen für Gelbfieber pathognomonisch ist. Opie hat darüber eingehend berichtet und ich habe selbst sie in einigen Fällen von anderen Krankheiten gefunden. — Ich habe vielmehr die Gleich-

mäßigkeit der Veränderungen und ganz besonders die histologischen Details hervorgehoben, die auf eine eigentümliche Wirkungsart der Gelbfiebernoxe hindeuten, die ich bei anderen Krankheiten nicht gefunden habe und worüber die Diskussionsredner sich nicht ausgesprochen haben. Die bekanntlich bei verschiedenen Infektionskrankheiten vorkommende Zentralnekrose habe ich bei Gelbfieber nicht beobachtet.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE



Sikora gez.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Lith. Anst. P. Weise, Jena.